



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

# **EPILEPSIA**

## **MANEIO TERAPÊUTICO EM CÃES E GATOS**

Ana Sofia Martins Blanco Teixeira

Coimbra, Maio 2014



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

# **EPILEPSIA**

## **MANEIO TERAPEUTICO EM CÃES E GATOS**

Coimbra, Maio 2014

Autor

Ana Sofia Martins Blanco Teixeira

Aluno do Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Orientador interno

Profª Drª Ana Castejón

Orientador externo

Drª Joana Ferreira da Silva

Clínica Veterinária Monvet

“Dissertação do Estágio curricular dos ciclos de estudo conducentes ao Grau de Mestre em Medicina  
Veterinária da EUVG”

## Resumo

A epilepsia é uma das patologias neurológicas mais comuns em cães e gatos. É uma doença que afeta o sistema nervoso central e que se caracteriza por convulsões e alterações paroxísticas temporais, normalmente recorrentes.

Convulsão é um distúrbio no qual se verifica a contratura muscular involuntária de todo o corpo ou de parte dele, provocada por aumento excessivo da atividade elétrica em determinadas áreas cerebrais. Uma convulsão epileptiforme típica é caracterizada pelo pródomo (período que antecede a atividade convulsiva), seguido pela aura (manifestação inicial da atividade convulsiva), ictus ou fase ictal (evento convulsivo, em si) e, finalmente pela fase pós-ictal (ou pós ictus).

As crises epileptiformes são primariamente classificadas como auto-limitantes (isoladas), em salva ou *cluster* (duas ou mais convulsões num período de 24h), contínuas (*status epilepticus*). Dentro de cada uma destas categorias, as convulsões podem ser divididas em focais (parciais) ou generalizadas. As convulsões focais com generalização secundária são o tipo mais comum em cães, sendo as convulsões parciais complexas, as que mais ocorrem nos gatos.

A epilepsia pode ser classificada em três categorias principais, epilepsia idiopática, epilepsia sintomática e epilepsia reativa (não classificada como etiologia para epilepsia, devido a ter como causa doenças metabólicas ou tóxicos, na qual o cérebro volta ao seu estado normal, assim que a causa subjacente é tratada).

O diagnóstico da epilepsia deve ser feito através de uma história clínica detalhada, exames clínico e neurológico, análises sanguíneas (bioquímica e hemograma) e imagiologia.

A terapêutica para controlar a atividade convulsiva tem como principais objectivos a redução da severidade, duração e frequência da mesma. Existem, atualmente, diversos fármacos para o controlo das convulsões, sendo o mais usado o fenobarbital, mas muitas vezes é necessário conjugar um segundo fármaco, como por exemplo, o brometo de potássio. No entanto, em casos refratários, em que a resposta a estes fármacos não é a ideal, existem fármacos anticonvulsivos, de segunda geração, alternativos, nomeadamente a gabapentina, felbamato, levetiracetam, zonisamida e imepitoina, entre outros.

Este trabalho tem como principal finalidade rever as estratégias na decisão da terapia anticonvulsiva, a aplicabilidade da terapia anticonvulsiva atual, assim como referir os principais avanços na terapêutica anticonvulsiva.

Convém referir que, os ataques em salva ou *clusters* e o *status epilepticus* são emergências médicas e que deverão ser tratados de forma rápida e ágil, de modo a diminuir/prevenir futuras sequelas que poderão advir de uma atividade cerebral anormal frequente ou contínua.

## Palavras Chave

Epilepsia; convulsões; cães; gatos; fármacos anticonvulsivos; opções terapêuticas

## **Abstract**

Epilepsy is one of the most common neurological conditions in dogs and cats. It's a disease that affects the central nervous system and is characterized by seizures and paroxysmal temporal changes, usually recurrent.

Convulsion is a disorder characterized by involuntary muscle spasm of the whole body or part of it, caused by excessive increase in electrical activity in certain brain areas.

A typical epileptic seizure is characterized by a prodrome (period preceding the seizure activity), followed by aura (initial manifestation of seizure activity), ictus or ictal phase (convulsive event itself), and finally the post-ictal phase or (post-ictus).

Epileptiform seizures are primarily classified as self-limiting (isolated), cluster (two or more seizures in a 24 hour period) and continuous (status epilepticus). Within each of these categories, seizures can be divided into focal (partial) or generalized.

Focal seizures with secondary generalization are the most common type in dogs, comparing with complex partial seizures, those that occur more in cats.

Epilepsy can be classified into three main categories idiopathic epilepsy, symptomatic epilepsy and reactive epilepsy (not classified as an etiology of epilepsy due to be caused by metabolic or toxic diseases, in which the brain returns back to its normal state, by the time the underlying cause is treated).

The diagnosis of epilepsy should be done through a detailed medical history, clinical and neurological examination, blood tests (complete blood count and biochemistry) and imaging.

Therapy to control seizure activity aims primarily to reduce the severity, duration and frequency. Nowadays there are many drugs for seizure control, the most used is phenobarbital, but often requires the addition of a second drug, being potassium bromide the most used. However, in refractory cases where the response to these drugs is not the ideal, there are other alternative anticonvulsant drugs, particularly gabapentin, felbamate, levetiracetam, zonisamide and imepitoin.

This paper aims to review the strategies in the anticonvulsant therapy decision, the applicability of the current anti convulsive therapy and also refer the major advances in anticonvulsant therapy.

It should be noted, that clusters and status epilepticus are medical emergencies and should be treated as fast as possible, in order to reduce/prevent future sequel that may result from repeated or continuous abnormal brain activity.

## **Keywords**

epilepsy; seizures; dogs; cats; anticonvulsant drugs; therapeutic options

“As doutrinas apresentadas no presente trabalho são da inteira responsabilidade do autor.”

*“Nada é particularmente difícil se o dividirmos em pequenas tarefas.”*  
**Henry Ford**

## Agradecimentos

No culminar de mais uma etapa, obviamente que não poderia deixar de agradecer a todos os que contribuíram para que fosse possível chegar até aqui, quer na minha formação pessoal, quer profissional. Dessa forma, agradeço:

Aos meus pais, por todo o amor, carinho e pelo apoio incondicional, por terem acreditado em mim e nesta minha escolha de Medicina Veterinária, pois sem eles, não teria sido possível concretizar mais este objetivo.

Às minhas irmãs, Andreia e Bruna, pelo apoio que me deram, pela paciência, incentivo e conselhos, que me foram ajudando a superar os momentos mais difíceis. Obrigada, pela amizade e carinho.

Ao meu amor, Lino, o companheiro de todos estes anos, obrigada pelo teu amor, carinho e tudo o que me deste de bom, a nossa querida Inês. Pelo apoio nos momentos mais complicados e pela força e estímulo que sempre me foste dando para continuar, apesar das adversidades desta caminhada.

À Mestre Ana Catarina, pela disponibilidade, ajuda e amizade demonstrada aquando do 1º estágio intercalar e ao longo de todo o curso, obrigada por todos os conhecimentos que me transmitiu.

À Professora Dra. Ana Castejón, o meu obrigado por ter aceite o convite para ser minha orientadora interna na realização do estágio curricular, pela total disponibilidade demonstrada, simpatia, e pela incontornável e preciosa ajuda na revisão deste trabalho.

A todos os restantes docentes da Escola Universitária Vasco da Gama, aos atuais e a todos os que por ela já passaram, principalmente, a Dra. Anália do Carmo, Dra. Carla Santos, Dra. Anabela de Almeida, Dr. Sérgio Ramalho, Dr. Luís Barros, Dr. Pedro Olivério, Dr. João Oliveira...o meu muito obrigada.

Aos meus colegas de curso e amigos, Pedro, Inês, Becas, Carlitos, Sofia, Rita, Lara, Filipa e em especial à minha amiga Joana, obrigada pelo apoio nos bons e menos bons momentos que partilhámos juntos, as noites a estudar e os momentos de divertimento. Obrigada principalmente pela vossa amizade.

A todos os meus amigos que amo muito.

A todos na Clínica Veterinária Monvet, à Vânia, ao Dr. Hermano Pina e à minha orientadora externa e grande amiga, Dra. Joana Ferreira da Silva, por me terem aceite para a realização do estágio curricular, por toda a disponibilidade demonstrada, apoio crítico, transmissão de conhecimentos, simpatia, profissionalismo, boa disposição e amizade. Muito obrigada.

A todos os demais que contribuíram de alguma forma para a minha construção profissional e pessoal, muito obrigada.



## Índice geral

Resumo .....	iv
<i>Abstract</i> .....	v
Lista de abreviaturas .....	x
I. Introdução .....	1
II. Corpo trabalho .....	2
A. Maneio terapêutico .....	2
B. Fármacos anticonvulsivos .....	5
1. Fenobarbital .....	5
2. Brometo de Potássio .....	6
3. Benzodiazepinas .....	8
4. Gabapentina e Pregabalina .....	8
5. Zonisamida .....	9
6. Levetiracetam .....	10
7. Felbamato .....	10
8. Topiramato .....	11
9. Imepitoína .....	11
C. Terapêutica de emergência para <i>status epilepticus</i> .....	12
D. Maneio agudo de convulsões em casa .....	13
E. Opções de tratamento não farmacológicos .....	14
1. Estimulação vagal .....	14
2. Modificação dietética .....	14
3. Cirurgia .....	15
4. Acupuntura .....	15
III. Conclusões .....	16
IV. Bibliografia .....	17
V. Anexos .....	xi
Anexo 1 .....	xii
Anexo 2 .....	xiii
Anexo 3 .....	xiii
Anexo 4 .....	xiv
Anexo 5 .....	xv
Anexo 6 .....	xvi

## Lista de abreviaturas

% – percentagem

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

BID – duas vezes por dia

g – grama

GABA – ácido gamma-aminobutírico (gamma-aminobutiric acid)

h – horas

ILAE – liga internacional contra a epilepsia (*International League Against Epilepsy*)

IM – via intramuscular

IN – via intranasal

IV – via endovenosa

KBr – brometo de potássio

kg – quilograma

L – litro

mg – miligrama

p.e. – por exemplo

PD – polidipsia

PO – *per os*

PR - *per rectum*

PU – poliúria

QID – quatro vezes por dia

SE – status epilepticus

SID – uma vez por dia

SNA – sistema nervoso autónomo

SNC – sistema nervoso central

Sv2A – *synaptic vesicle glycoprotein 2A*

t<sub>1/2</sub> – tempo de semi-vida

TID – três vezes por dia

## I - Introdução

Este artigo pretende tecer considerações em relação ao tratamento de desordens convulsivas no cão e no gato, no entanto, irá igualmente referir alguns conceitos básicos sobre convulsões e epilepsia, de modo a permitir ao leitor ter uma noção mais clara sobre a doença e respetivo tratamento.

O objetivo do tratamento das convulsões consiste em reduzir a frequência, severidade e duração das mesmas, minimizar os potenciais efeitos secundários e maximizar a qualidade de vida quer do animal, quer do próprio dono (Muñana, 2013a; Podell, 2013; LeCouteur, 2010).

Nas últimas décadas, o número de medicamentos anticonvulsivos existentes tem vindo a aumentar de forma exponencial (Muñana, 2013a)

A terapêutica anticonvulsiva deverá ser iniciada quando ocorrem uma ou mais convulsões por mês; o animal tem uma convulsão muito severa ou um *cluster* (independente da frequência dos mesmos), as convulsões aumentam a sua frequência e/ou a severidade, existência de uma desordem intracranial progressiva identificada como causa primária das convulsões, ou quando os sinais pós-ictais são severos, nomeadamente em termos de agressividade (Podell, 2013; Muñana, 2013a).

A menos que estejamos a falar de epilepsia idiopática, o tratamento da causa subjacente é essencial e determinará a necessidade de terapia anticonvulsiva. O *status epilepticus* ou *clusters* tratam-se de emergências médicas cujo tratamento deverá ser iniciado imediatamente (Platt, 2011).

Nos últimos 15 anos o paradigma relativamente ao tratamento de cães e gatos com desordens convulsivas tem-se vindo a alterar, coincidindo com a introdução de novos medicamentos anticonvulsivos. Apesar do fenobarbital e o brometo de potássio continuarem a ser medicamentos anticonvulsivos de primeira escolha, um número de novos medicamentos alternativos têm vindo a ser usados quer como coadjuvantes (por exemplo, no caso de convulsões refratárias) ou como opções terapêuticas únicas (Montoliu, 2012; Podell, 2013). Os maiores impedimentos verificados no uso destes novos medicamentos são o seu custo elevado, comparativamente com o fenobarbital e o brometo de potássio, assim como com a falta de familiaridade clínica dos mesmos (Montoliu, 2012). Uma vez que estes novos medicamentos, nomeadamente, a gabapentina, a zonisamida e o levetiracetam, se encontram, atualmente, disponíveis como genéricos, o custo é assim um problema menor. Atualmente a informação existente em termos de novos medicamentos anticonvulsivos para cães é substancial, no entanto verifica-se ínfima no que diz respeito a gatos, apesar de existirem evidências clínicas que suportam o uso de levetiracetam (70% respondem favoravelmente) como medicamento coadjuvante para pacientes felinos que são refratários com terapia com fenobarbital (Bailey, 2008; Muñana, 2013a,b; Podell, 2013).

## II

### A) Maneio terapêutico

As desordens convulsivas ocorrem frequentemente em cães e gatos. A incidência estimada de convulsões varia entre 0,5-5,7 % em cães (Chanddler, 2006; LeCouteur, 2010; Montoliu, 2012) e de 2-3,5 % em gatos. A epilepsia sintomática é o tipo de epilepsia mais frequente nos gatos e 25-40 % é de origem idiopática (Pakozdy, 2010; Montoliu, 2012).

A epilepsia é uma patologia do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por convulsões e alterações paroxísticas temporais, com tendência a recorrência (Berendt, 20004), existindo súbita perda de controlo, manifestações paroxísticas episódicas, nas quais as convulsões iniciam e cessam subitamente, num padrão repetitivo e geralmente idênticas de episódio para episódio (Berendt, 2008). As convulsões estão, geralmente, associadas a distúrbios do sistema nervoso autónomo (SNA), tais como, micção, defecação, ptialismo e/ou vômito, podendo haver alteração ou perda de consciência episódica, alterações psíquicas ou sensoriais e a presença de fenómenos motores anormais (Berendt, 2004).

A classificação standard das convulsões e epilepsia foi estabelecida pela *International League Against Epilepsy* (ILEA), nos anos 80, providenciando a primeira base taxonómica para uma aproximação analítica no diagnóstico e tratamento da epilepsia (Engel, 2001). Estas recomendações da ILEA têm vindo a ser usadas pelos médicos veterinários neurologistas, com o objetivo de chegar a um consenso quanto à definição e terminologia das palavras usadas para descrever a atividade convulsiva em cães e gatos (Podell, 2004).

A epilepsia idiopática é a causa mais comum de ataques epiléticos recorrentes em cães, principalmente em cães de raça (Labrador e Golden Retriever, Beagle, Cocker Spaniel, Pastor alemão e Caniche) (Montoliu, 2012). Na severidade das convulsões, foi descrita, diferença entre raças, tendo os Pastores Australianos e os Border Collie apresentado convulsões moderadas a severas (Muñana, 2013a; Weissl, 2012).

Quando suspeitamos de desordens convulsivas, deve ser feita uma boa anamnese, um exame clínico geral e exame neurológico e análises sanguíneas (perfil bioquímico completo e hemograma) (Muñana, 2013a).

Em geral, considera-se que se um cão sofre o primeiro ataque epilético entre os seis meses e os cinco anos de idade e o período interictal é grande, muito provavelmente o animal sofre de epilepsia idiopática, mas se o cão tiver mais de cinco anos é mais provável ser epilepsia sintomática ou reativa (Montoliu, 2012).

A terapêutica apropriada para desordens convulsivas depende da causa das convulsões (LeCouteur, 2010). Antes de iniciar a terapia anticonvulsiva, devem ser sempre descartadas outras causas, quer extracranianas quer intracranianas progressivas (Muñana, 2013a).

Nos animais que sofrem de epilepsia idiopática, o tratamento em geral limita-se à administração de fármacos antiepiléticos. Em casos de epilepsia sintomática ou reativa deve-se tratar a causa primária sempre que possível, contudo poderá ser necessário a introdução de tratamento

antiepiléptico (LeCouteur, 2010; Montoliu, 2012).

O objetivo do tratamento antiepiléptico é reduzir ou eliminar as crises convulsivas, reduzir a severidade das convulsões, evitar efeitos adversos e reduzir a mortalidade e morbidade relacionadas com as convulsões (Muñana, 2013a; Podell, 2013; LeCouteur, 2010). Os clínicos devem também ter em consideração o estado geral do paciente assim como o estilo de vida do dono, limitações financeiras e a capacidade deste em administrar a terapêutica proposta, por isso deve ser sempre avaliado caso a caso. Desta forma existe uma correlação entre a compreensão da doença por parte do dono e o seu prognóstico (Montoliu, 2012). Em menos de metade dos cães com epilepsia, conseguem-se controlar as convulsões sem sofrerem os efeitos adversos da medicação (Muñana, 2013a).

Como regra geral, é recomendado iniciar o tratamento antiepiléptico em cães com epilepsia idiopática quando: apresentam três ou mais ataques num ano, aumenta a frequência ou gravidade dos ataques, no caso de *status epilepticus*, sinais pós-ictais graves ou longa duração, sinais de agressividade durante ou depois do ataque e o dono mostra um interesse forte em tratar as convulsões independentemente da frequência ou severidade das mesmas (Montoliu, 2012; Muñana, 2013a).

Existem evidências claras em humanos que provam que não existe benefício no início da terapêutica após um único evento convulsivo. No entanto, quanto mais cedo se iniciar a terapêutica anticonvulsiva, melhor serão os resultados no controlo das convulsões (Podell, 2013; Pakozdy, 2014).

As recomendações terapêuticas são baseadas no princípio que o manejo a longo prazo é mais eficaz quando a terapêutica antiepiléptica é iniciada num estágio inicial da doença. Um estudo, com Labradores Retriever com epilepsia, demonstrou que os cães com um número baixo de convulsões antes do início do tratamento responderam melhor a terapia antiepiléptica do que em cães que apresentaram inúmeros episódios convulsivos antes do início da terapêutica. Este fenómeno foi atribuído a presença de um estímulo, no qual atividade convulsiva leva a intensificação das convulsões subsequentes (Podell, 2013).

A educação do cliente é a chave para um manejo da epilepsia com sucesso. Os donos devem ter uma noção clara dos objetivos e expectativas em relação ao tratamento antes do início da terapêutica. O veterinário tem como obrigação informar o dono da baixa probabilidade de o tratamento eliminar completamente os ataques, sendo este um tratamento, na maioria dos casos, para a vida toda; dos possíveis efeitos secundários dos fármacos; da necessidade de realização análises sanguíneas de controlo (inicialmente com mais frequência e a longo prazo a cada seis meses a um ano); da importância da toma diária correta; da impossibilidade de suspensão brusca do tratamento; assim como da possibilidade de o animal ser refratário ao tratamento, tendo de ser testados novos protocolos terapêuticos (Muñana, 2013a,b; Parent, 2010; Montoliu, 2012). A falta de compromisso do cliente pode ser um problema, sendo menos provável o sucesso do tratamento (Muñana, 2013a).

Os fatores a considerar aquando da escolha do medicamento antiepiléptico incluem o seu mecanismo de ação, eficácia, efeitos adversos, potencial para interação com outros medicamentos, frequência de administração e custo (Muñana, 2013b).

Geralmente, a administração de um único fármaco antiepiléptico, em vez de uma combinação de fármacos, é preferível, no início do tratamento, evitando assim uma interação fármaco-fármaco e providenciando um regime mais simples, o que levará a um maior cumprimento por parte dos donos (Muñana, 2013a,b). A resposta adequada ao tratamento é verificada quando há diminuição da frequência e severidade das convulsões, quando o fármaco atingiu uma concentração sérica estável (quando aplicável) e na ausência dos efeitos secundários. Se as convulsões permanecem inadequadamente controladas num animal com concentrações séricas baixas e não existe uma evidência de efeitos secundários do fármaco, a dose do mesmo deve ser aumentada. Os fármacos são ineficazes quando ultrapassam a dose máxima ou as concentrações terapêuticas séricas e/ou ocorrem efeitos secundários inaceitáveis (Muñana, 2013a; Lavelly, 2014).

Os fármacos mais utilizados em medicina veterinária são o fenobarbital e o brometo de potássio. Estes, juntamente com as benzodiazepinas, consideram-se antiepilépticos de primeira geração. Normalmente utiliza-se o fenobarbital como primeira opção terapêutica na maioria dos pacientes, embora se a frequência e a gravidade inicial dos ataques é reduzida (três ou menos num ano), ou o cão tenha doença hepática, deve ser administrado o brometo de potássio como primeira escolha. Em gatos, o fármaco de eleição, atualmente, é o fenobarbital. Os fármacos de segunda geração são o levetiracetam, gabapentina, zonizamida, felbamato, topiramato e imepitoina (Platt, 2012; Stefan, 2007). Estes são utilizados quando não se consegue controlar os ataques de forma adequada com fenobarbital e/ou brometo potássio, quando os seus efeitos secundários não são toleráveis, ou quando aparecem ataques em *clusters* ou *status epilepticus*. No entanto alguns neurologistas utilizam estes fármacos como primeira escolha. Em geral, se o paciente é refratário com o tratamento com fenobarbital, deve-se adicionar brometo de potássio e só se este não ajudar a controlar os ataques se adiciona um terceiro fármaco, este de segunda geração (Montoliu, 2012).

A monitorização da terapêutica é uma ferramenta importante na avaliação da eficácia e da toxicidade da medicação antiepiléptica. Isto é particularmente importante em fármacos, tais como o fenobarbital e o brometo de potássio, que têm uma janela terapêutica estreita, sendo desta forma necessário monitorizar os seus níveis séricos de forma rotineira (Podell, 2013).

A questão que frequentemente se coloca é quando se poderá descontinuar a medicação em animais livres de convulsões. Só se deverá realizar o desmame da medicação se o animal não tiver convulsões durante um mínimo de um ano (15-18% dos cães), especialmente nos casos em que a concentração sérica dos fármacos for subterapêutica ou se estiver no limite mínimo da janela terapêutica. Este processo deverá ocorrer lentamente, uma vez que, a interrupção brusca da medicação antiepiléptica, poderá resultar em *status epilepticus* (Muñana 2013a). Segundo Muñana, deve-se reduzir a dose da medicação em 25%, aproximadamente, e manter essa dosagem durante o tempo geralmente necessário para o fármaco atingir concentrações estáveis, antes de iniciar o desmame. **(Anexo 5)**

## **B) Fármacos anticonvulsivos**

### **1.Fenobarbital**

O mecanismo primário de ação, pelo qual o fenobarbital exerce o seu efeito antiepiléptico, promove um efeito inibitório do ácido gamma-aminobutírico (GABA), além de inibir a ação do glutamato, obstruindo os canais de sódio (Dewey, 2006). O fármaco também aumenta as correntes pós-sinápticas de receptores mediados pelo cloreto ao prolongar a abertura dos canais de cloro. Em concentrações elevadas, o fenobarbital pode causar nos neurônios pré-sinápticos uma redução dos potenciais de ação dependentes de cálcio (Muñana, 2013a).

Este fármaco compete com outros pela ligação às proteínas plasmáticas, e quanto maior for a proporção do fármaco sérico livre, maior é a sua concentração cerebral. Se por algum motivo forem usados conjuntamente fármacos que se liguem fortemente às proteínas, como p.e. a digoxina, pode surgir neurotoxicidade (Podell, 2004).

É bem absorvido após administração oral em cães, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 90% e uma absorção de semi-vida de, aproximadamente, 1,3 h. O pico da concentração plasmática ocorre 4-8 h após a administração oral em cães e 1-1,5 h em gatos (Muñana, 2013a). A semi-vida de eliminação em gatos ocorre entre 34-50 h (Bailey, 2009) e em cães ocorre entre as 32-89 h, após dosagem oral múltipla (Muñana, 2013a). Este demora entre sete a 18 dias para alcançar a concentração plasmática de estado de equilíbrio dinâmico com doses de manutenção (Platt, 2013).

É metabolizado no fígado, induzindo a atividade enzimática do citocromo P450 (CYP). Cerca de um terço é excretado inalterado pela urina (Podell, 2004; Bergman *et al.*, 2005; Platt, 2005; Dewey *et al.*, 2008).

O fenobarbital ainda é considerado por muitos clínicos como o fármaco de primeira escolha para o tratamento da epilepsia, em cães e gatos, baseado na sua eficácia, custo reduzido, facilidade de administração e tempo razoavelmente curto para atingir concentrações estáveis no organismo. Um estudo demonstra que o seu uso é eficaz em cerca de 60-80% dos cães com epilepsia, quando a concentração plasmática é mantida no intervalo terapêutico de 20-45 µg/ml (Loshier, 1985).

A sua eficácia verificou-se superior quando comparado com o brometo de potássio, como fármaco de primeira linha no tratamento da epilepsia, em estudos clínicos, nos quais cerca de 85% dos cães com administração de fenobarbital se viram livres de convulsões comparado com 52% dos cães tratados com brometo de potássio (Dewey, 2012).

A dose inicial oral recomendada é 2-3 mg/Kg nos cães e 2-5 mg/kg nos gatos, a cada 12h (BID) (Platt, 2013).

Devido a uma considerável variabilidade na farmacocinética, entre os diversos indivíduos, as concentrações plasmáticas do fármaco devem ser medidas: duas a três semanas após o início da terapêutica, duas a três semanas depois de qualquer alteração da dose inicial, se existirem sinais que indiquem hepatotoxicidade, quando existem alterações na dieta do animal e se não houver um controlo dos ataques. Se as convulsões estiverem controladas na dose inicial, o animal deve ser avaliado a intervalos de seis a doze meses, de modo a verificar possíveis efeitos adversos do fármaco e monitorizar quaisquer alterações nas concentrações plasmáticas que possam ter

relevância clínica (Montoliu, 2012).

Nos casos em que as convulsões não estão controladas, a dose deve ser aumentada em, aproximadamente, 25% e a concentração plasmática deve ser avaliada em duas semanas, até atingir doses plasmáticas de 30 µg/ml ou que se verifiquem efeitos adversos intoleráveis (Muñana, 2013a). Os limites mais eficazes e seguros no cão são entre 15-20 µg/mL (Podell, 2004; Bagley, 2005; Platt, 2005; Gruenenfelder, 2008). Uma diminuição de 20% destes valores é um indicador de um fraco controlo das convulsões (Podell, 2004).

Os efeitos adversos mais comuns incluem polidipsia (PD), polifagia, poliúria (PU), sedação e ataxia e são apresentados em aproximadamente metade dos cães no primeiro mês após início do tratamento e tendem a melhorar, ou a uma completa resolução, ao fim de alguns meses. O efeito adverso que tende a ser de maior preocupação é a hepatotoxicidade (Muñana, 2013).

A monitorização dos ácidos biliares (pre-pandriais), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina, podem ser úteis, uma vez que estes valores não parecem ser afetados pelo potencial de indução enzimática do fenobarbital (Podell, 2013).

A sua eficácia, baixo custo e facilidade de administração são vantagens claras do fenobarbital em relação a outros fármacos antiepilépticos (Muñana, 2013a).

## **2. Brometo de potássio**

O brometo de potássio (KBr) produz hiperpolarização da membrana pós-sináptica. Após a administração, o brometo distribui-se no espaço extracelular e depois atravessa os canais de cloro no GABA na membrana pós-sináptica de forma a ser acumulado intracelularmente (Muñana, 2013a, Berendt, 2004; Chandler, 2006)

A biodisponibilidade do brometo após administração oral em cães saudáveis é de aproximadamente 46%. Este não se liga às proteínas plasmáticas e difunde-se livremente através das membranas celulares (Berendt, 2004; Muñana, 2013a). A semi-vida da eliminação varia entre 21 a 24 dias em cães, podendo, assim, demorar dois a três meses até atingir uma concentração sérica estável, sendo em gatos de aproximadamente dez dias. Não ocorre metabolismo hepático, sendo eliminado de forma ativa pelos rins (Podell, 2013). Sofre reabsorção tubular em competição com o cloro, o que leva a que alterações dietéticas a nível do cloro possam levar à alteração da disponibilidade do brometo. Uma dieta rica em cloro aumenta a excreção do brometo e diminui a sua semi-vida, enquanto uma dieta pobre em cloro diminui a excreção do brometo e prolonga a sua semi-vida (Chandler, 2006).

O KBr foi originalmente descrito como um fármaco usado como coadjuvante no tratamento da epilepsia em cães tratados com fenobarbital com fraca resposta a este, tendo sido relatado uma melhoria do controlo das convulsões em 72 % a 95 % dos cães. Mais recentemente, tem sido usado como agente único na terapêutica anticonvulsiva, como fármaco de primeira linha ou em cães com efeitos secundários severos ao fenobarbital (Montoliu, 2012)

Quando usado como anticonvulsivo de primeira escolha demonstra ser tão eficaz como o fenobarbital, com a vantagem adicional de não potenciar toxicidade nem intolerância individual



(Quesnel, 2005). Pode ser administrado numa única toma diária e a sua terapêutica não é dispendiosa para o proprietário (Quesnel, 2005).

A dose inicial recomendada para o brometo de potássio é de 20-40 mg/Kg via oral (PO), uma vez por dia (SID). Doses mais altas, entre 40-80 mg/Kg podem ser necessárias quando usado como fármaco antiepiléptico único (Muñana, 2013a). A monitorização dos valores séricos do brometo de potássio deve ser efectuada quatro semanas após a administração da primeira toma, quatro meses após início do tratamento com níveis séricos estáveis, quatro semanas após qualquer alteração na dieta (sal) e num paciente estável deve ser feita a cada seis a doze meses (Montoliu, 2012; Podell, 2004; Rusbridge, 2005). O objetivo é obter um nível sérico entre 1200-2000 µg/ml, idealmente 1500 µg/ml, se o brometo de potássio for usado como adjuvante na terapia com fenobarbital. Se usado em monoterapia o ideal é obter níveis séricos entre 2500-3000 µg/ml (Berendt, 2004).

A incidência dos efeitos adversos em gatos é grande, não sendo aconselhável o uso rotineiro de KBr porque pode por em risco a vida do animal por compromisso respiratório (Muñana, 2013a; Podell, 2004).

Os efeitos adversos, em cães, incluem vômito, sedação, fraqueza, poliúria, polidipsia e polifagia. O vômito ocorre por irritação gástrica devido à hipertonidade do sal de brometo. Por esse motivo, é recomendado que o brometo seja administrado com comida (Podell, 2013). A incidência de pancreatite em cães tratados com fenobarbital e brometo, é maior do que em cães com terapêutica apenas com fenobarbital, o que sugere que a terapia com brometo pode predispor ao desenvolvimento de pancreatites (Muñana, 2013a).

A escolha do tratamento com fenobarbital ou brometo de potássio ou ambos, deve ter em conta aspetos como a idade do paciente, frequência das convulsões e a disponibilidade de tempo do proprietário. Relativamente à idade, se tivermos um cão muito jovem, será desejável iniciar uma terapêutica com brometo de potássio e apenas adicionar fenobarbital se necessário, de modo a minimizar o tempo em que lhe seja administrado um fármaco hepatotóxico (Olby, 2005). Por outro lado, em animais que se apresentam com convulsões severas em *cluster*, é geralmente preferível iniciar imediatamente um tratamento com fenobarbital, uma vez que os níveis séricos podem ser atingidos mais rapidamente, podendo este fármaco ser administrado por via endovenosa (IV) (Olby, 2005). Nos casos em que o proprietário do animal não tem possibilidades de administrar o fármaco anticonvulsivo a cada 12 horas, então o brometo de potássio será o fármaco de eleição já que pode ser administrado uma única vez por dia (Olby, 2005).

A maioria dos cães epilépticos tem sucesso no tratamento com os anticonvulsivos de primeira escolha (fenobarbital e/ou brometo de potássio), no entanto cerca de 20-30% dos cães não respondem a esta terapia (Volk et al., 2007; Platt & Chandler, 2007). Nestes casos, pode-se optar por aumentar a dosagem do fenobarbital e do brometo de potássio numa tentativa de melhorar o controlo das convulsões, mas isto nem sempre é possível devido aos efeitos adversos e à toxicidade que estes fármacos provocam (Volk et al., 2007).

### 3. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas atuam interagindo com receptores específicos que ativam os canais de cloro GABA A e hiperpolarizam as membranas neuronais (Montoliu, 2012).

Regra geral, são metabolizadas primariamente no fígado (Podell, 2004; Bergman *et al.*, 2005).

Têm um período de ação curto, necessitando de várias administrações para manter uma concentração plasmática adequada e o seu uso, num longo espaço de tempo, leva ao desenvolvimento de tolerância por parte do animal, diminuindo o efeito anticonvulsivo do fármaco (Thomas, 2010b). O uso prolongado poderá levar igualmente, a uma tolerância cruzada entre as benzodiazepinas, tornando o uso de outras benzodiazepinas menos eficiente. Esta desvantagem limitou o uso deste fármaco como tratamento de manutenção, embora continuem a ser consideradas muito eficientes no manejo de convulsões agudas e no *status epilepticus* (Muñana, 2013a; Podell, 2013).

O diazepam é a benzodiazepina mais usada em medicina veterinária no tratamento de emergência de convulsões, por administração retal (PR) e IV (Podell, 2004). Apresenta um forte efeito anticonvulsivo e entra rapidamente no SNC, no entanto, não está indicado para o tratamento crônico devido à sua rápida metabolização (Parent, 2004; Bergman *et al.*, 2005). Nos cães, o tempo médio de vida é muito curto, cerca de três horas (Gruenenfelder, 2008). O efeito adverso mais comum deste fármaco é a sedação (Nelson & Couto, 2005).

No gato, o diazepam já é utilizado há muitos anos em pacientes refratários ao fenobarbital, embora atualmente existem outros fármacos mais seguros, como o levetiracetam (Montoliu, 2012).

Este fármaco, no gato, tem uma semi-vida de aproximadamente 15 - 20 h, sendo cerca de seis vezes superior ao tempo de semivida no cão (Platt, 2005), o que aliada à menor susceptibilidade de desenvolvimento de tolerâncias, faz com que seja possível utilizá-lo como anticonvulsivo de manutenção numa dose de 0.5-2 mg/kg BID ou TID (Platt, 2013). No entanto, têm sido descritos, nesta espécie, efeitos adversos como necrose hepática ou, mais frequentemente, ataxia e sedação (Platt, 2013). A hepatotoxicidade reduzida causada pelo diazepam faz com que este fármaco seja preferido em relação ao fenobarbital. A necrose hepática aguda pode ser observada prematuramente, aos cinco dias após início do tratamento com as doses de diazepam recomendadas oralmente, pelo que é recomendado avaliar as enzimas hepáticas cinco a sete dias após início da terapêutica com diazepam nos gatos (Platt, 2005). A interrupção súbita de diazepam, após um tratamento prolongado pode, por sua vez, provocar convulsões com sinais de abstinência como tremores, anorexia e perda de peso, por isso deve ser sempre feito o desmame (Chrisman *et al.*, 2003).

### 4. Gabapentina e Pregabalina

O mecanismo de ação principal destes fármacos baseia-se na inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem, no encéfalo, reduzindo a libertação de neurotransmissores e o fluxo de iões de cálcio pós-sináptico diminuindo assim a excitação. Também produz diminuição do glutamato e atua reduzindo a frequência de descarga dos canais de sódio dependentes de voltagem (Montoliu, 2012; Thomas *et al.*, 2008; Muñana, 2013a,b).

São bem absorvidos após administração oral em cães, atingindo uma concentração máxima sérica em 2 h no caso da gabapentina e 1,5 h na pregabalina (Muñana, 2013a,b). No caso dos cães, aproximadamente um terço da dose absorvida sofre metabolização hepática (parcialmente metabolizado em N-metil-gabapentina) (Podell, 2004).

A semi-vida de eliminação, nos cães, é de 3-4 h no caso da gabapentina, o que torna difícil manter uma concentração sérica constante sem que haja uma administração frequente, e de 7 h no caso da pregabalina (Montoliu, 2012; Muñana, 2013a,b). A gabapentina em cães é bem absorvida no duodeno, com a concentração plasmática máxima alcançada 1 h após administração (Platt *et al.*, 2013). As propriedades farmacocinéticas da gabapentina, em gatos, ainda não foram descritas (Muñana, 2013a,b).

A gabapentina tem sido utilizada como um fármaco adjuvante na terapêutica anticonvulsiva com fenobarbital e/ou brometo de potássio (Chandler, 2006), conseguindo uma melhoria na redução da frequência das convulsões, em aproximadamente 50% dos casos (Podell, 2004).

A dose recomendada de gabapentina, em cães, é de 10 a 20 mg/Kg PO TID, sendo o intervalo terapêutico de 4 a 16 mg/L (Podell, 2004) e a dose de pregabalina é de 3-4 mg/kg PO a cada 8-12 h. Contudo, de modo a minimizar os efeitos secundários, foi sugerido que o tratamento seja iniciado a uma dose de 2 mg/Kg, sendo a dose aumentada em 1 mg/Kg a cada semana até a dose alvo ser atingida (Dewey, 2009; Platt *et al.*, 2010; Muñana, 2013a,b). A dose de gabapentina em gatos é de 5-10 mg/Kg PO SID e a de pregabalina é de 1-2 mg/Kg PO BID (Muñana, 2013a,b).

Os efeitos secundários de ambos são pouco comuns, sendo limitados a uma ligeira sedação e ataxia dos membros pélvicos com o uso de gabapentina (Platt *et al.*, 2013). As principais desvantagens do uso de gabapentina são a elevada frequência de administração e o custo dispendioso.

Existe um estudo publicado sobre o uso de pregabalina em cães com epilepsia refratária, no qual sete dos onze cães foram classificados como tendo uma resposta positiva ao tratamento (Dewey, 2009).

## **5. Zonisamida**

Trata-se de um fármaco que tem demonstrado ser eficaz e bem tolerado nos cães com convulsões generalizadas recorrentes e refractárias à terapêutica com fenobarbital ou brometo de potássio (Podell, 2004; Bergman *et al.*, 2005; Platt, 2008). Este reduz a frequência dos ataques em 58-80% quando administrado em conjunto com fenobarbital e/ou brometo de potássio e parece ser efetivo também como monoterapia (Dewey, 2008).

A zonisamida atua bloqueando a propagação das descargas epiléticas ao mesmo tempo que suprime a atividade epileptiforme focal (Podell, 2004). Foi demonstrado que bloqueia os canais de cálcio, aumenta a libertação GABA e inibe a libertação de glutamato (Muñana, 2013a,b).

Apresenta absorção elevada por via oral alcançando biodisponibilidade de aproximadamente 68%. As concentrações máximas, após administração oral, são atingidas às 3 h nos cães e às 4 h nos gatos. É metabolizado pelas enzimas microssomais hepáticas e apresenta uma semi-vida de eliminação de 15-20 h nos cães e de 33-35 h nos gatos (Platt, 2008; Platt *et al.*, 2010; Muñana, 2013a,b).

A dose recomendada em cães é de 2,5-10 mg/Kg PO BID e em gatos é 5-10 mg/kg PO SID (Muñana, 2013a).

Um estudo sobre a toxicidade em gatos demonstrou que uma dose oral diária de 20 mg/Kg resultou em efeitos adversos em metade dos gatos, incluindo anorexia, diarreia, vômito, sedação (Hasegawa, 2008). Nos cães os efeitos incluem sedação, ataxia e perda de apetite (Montoliu, 2012; Muñana, 2013b).

## **6. Levetiracetam**

O levetiracetam é um agente antiepiléptico que corresponde quimicamente ao derivado 5-enantiomérico da pirrolidona ou da etiracetam-(5)-a-etil-2-oxo-pirrolidina acetamida. É um fármaco eficaz administrado em conjunto com fenobarbital e/ou brometo potássio (Podell, 2004).

O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, no entanto é o único antiepiléptico que atua por ligação seletiva à proteína presináptica SVA2, modelando a liberação de neurotransmissores (Muñana, 2013).

Este fármaco é usado em cães e em gatos. Nos cães é utilizado para controlo das convulsões generalizadas e assim como das convulsões refratárias (Rusbridge, 2005; Platt, 2005; Bailey *et al.*, 2008; Gruenenfelder, 2008; Platt, 2008). No gato, é utilizado em casos de epilepsia refratária, tendo respostas favoráveis em 70% dos animais (Rusbridge, 2005; Baley, 2008).

O perfil farmacocinético do levetiracetam demonstra que este fármaco está próximo de se classificar como o anticonvulsivo “ideal”. O levetiracetam é bem absorvido, após administração oral em cães, com uma biodisponibilidade de 100%. A absorção é rápida, ocorrendo o pico de concentração em menos de 2 h. O fármaco é primariamente excretado inalterado na urina, em cães, com uma semi-vida de eliminação de 3-4 h, e em gatos de 3 h. Quando é administrado com fenobarbital a semi-vida em cães diminui para 1,7 horas (Platt, 2010; Montoliu, 2012).

A dose recomendada em cães e gatos é de 10-20 mg/Kg PO TID (Muñana, 2013a).

Efeitos adversos em cães incluem sedação e ataxia e em gatos sedação, diminuição do apetite, inapetência e letargia (Montoliu, 2012; Muñana, 2013a,b).

## **7. Felbamato**

O felbamato tem sido utilizado com sucesso no tratamento de convulsões parciais no cão (Olby, 2005b). Geralmente é administrado em combinação com o fenobarbital e/ou brometo de potássio contudo, foram já documentados casos em que o felbamato foi utilizado como único fármaco em cães com convulsões parciais (Kortz, 2005; Montoliu, 2012). O seu mecanismo de ação aumenta os efeitos inibitórios da GABA, interfere com os canais de sódio e bloqueia o receptor N-metil-D-aspartato nos canais iónicos (Schachter, 2007).

É bem absorvido pelos cães, sendo 30% metabolizado no fígado. Tem uma semi-vida de eliminação de 5-6 horas (Podell, 1998; Bergman, 2005).

A dose inicial deverá ser de 15-70 mg/Kg PO TID, podendo ser aumentado em 15 mg/Kg a cada duas semanas, até que haja um correto controlo das convulsões. Doses de 70 mg/Kg são bem toleradas

em alguns cães, tornando-se tóxica quando são ultrapassados os 300 mg/Kg por dia (Bergman, 2005; Olby, 2005b; Thomas *et al.*, 2008). Os efeitos secundários são raros e, normalmente, não ocorre sedação (Podell, 2004; Montoliu, 2012). Com doses elevadas é comum o animal apresentar doença hepática, discrasias sanguíneas (trombocitopénia e leucopénia) e olho seco (Platt, 2013; Cochrane, 2007a). As recomendações são consistem na repetição do hemograma e da bioquímica hepática a cada três a seis meses dependendo dos autores (Olby, 2005; Thomas, 2010).

As grandes desvantagens da utilização do felbamato nos cães são a necessidade de administrar o fármaco três vezes por dia e o seu elevado custo (Kortz, 2005).

## 8. Topiramato

O topiramato é um monossacárido substituto do sulfamato (Podell, 2004). É um anticonvulsivo eficaz em convulsões parciais e generalizadas, tanto em estudos humanos como em animais, apresentando mínimos efeitos secundários (Podell, 2004; Kortz, 2005).

Apresenta três mecanismos de ação diferentes para reduzir a atividade convulsiva: bloqueio de sódio, potenciação da condução do cloreto pelo GABA e excitação via glutamato reduzida (Edward, 2013). É bem absorvido após administração oral (Podell, 2004). A semi-vida varia entre 20 a 30 h após múltiplas doses e mais de 90% é excretado inalterado pelos rins (Kortz, 2005).

A dose recomendada é de 2-10 mg/kg PO BID (Platt, 2013). Deve iniciar-se a terapêutica com doses mais baixas para prevenir possíveis efeitos adversos tais como distúrbios gastrointestinais e sedação (Platt, 2013). Tal como os outros novos anticonvulsivos tem como inconveniente o seu preço elevado (Muñana, 2013a).

## 9. Imepitoína

A imepitoína é utilizada em cães para reduzir a frequência de convulsões generalizadas causadas por epilepsia idiopática. Não foi estudada a eficácia deste em cães com *status epilepticus* (EPAR, 2013). É um fármaco antiepiléptico de ação central que atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica sem participação de transporte ativo, o que leva a um equilíbrio imediato entre o plasma e o cérebro. Neste ponto atua como agonista parcial de baixa afinidade dos receptores benzodiazepínicos. Inibe convulsões epilépticas através da potenciação dos efeitos inibidores mediados pelo receptor de GABA nos neurónios. Além disso, a imepitoína exerce um ligeiro efeito de bloqueio dos canais de cálcio, o que pode contribuir para as suas propriedades anticonvulsivos (Löscher, 2013; Watts, 2013). É metabolizado extensivamente antes da eliminação e eliminada rapidamente a partir do sangue. Tem uma semi-vida de eliminação de 1,5 a 2 h. A maior parte da imepitoína e seus metabólitos são excretados via fecal, por isso não esperamos mudanças significativas na farmacocinética e acumulação em cães com insuficiência renal. A biodisponibilidade é aumentada quando administrado a cães em jejum (Boehringer Ingelheim, 2013; EPAR, 2013)

Deve ser iniciado numa dose de 10 mg/kg BID. Se as convulsões não forem devidamente controladas ao fim de uma semana, a dose pode ser aumentada semanalmente até um máximo de 30 mg/kg BID.

Os efeitos secundários são geralmente ligeiros e de curta duração e incluem polifagia, hiperatividade, pu/pd, sonolência, hipersalivação, emese, ataxia, apatia, diarreia, prolapso da terceira pálpebra, diminuição da visão e sensibilidade ao som. Está contraindicado em cães com insuficiência hepática ou cardíaca grave (Watts, 2013; EPAR).

(Anexo 1, 2 e 3)

### **C) Terapêutica de emergência para *status epilepticus* (SE)**

O SE pode ser definido como uma atividade convulsiva contínua com duração superior a 30 minutos (Montoliu, 2012).

É considerado uma emergência médica que requer um rápido diagnóstico e tratamento. Se não tratada, a atividade convulsiva continua e pode levar a hipertermia, hipoxia, hipotensão, falência renal, coagulação intravascular disseminada, pneumonia por aspiração e falência cardiorespiratória (Bailey, 2009). Afeta cães e gatos de qualquer idade e está associado a uma variedade de doenças subjacentes (Platt & Haag, 2002).

O primeiro passo é a administração de benzodiazepinas (diazepam, midazolam, lorazepam e clonazepam) (Podell, 2009; Vite, 2007; Platt, 2013).

A via de administração de eleição do diazepam é a via endovenosa, no entanto se não for possível pode ser administrado por via retal (PR) ou intranasal (IN) (Platt, 2013; Bailey, 2009), sendo a dose recomendada de 0,5 mg/kg EV em bolus, 1 mg/kg PR e 2 mg/kg PR em animais com terapia crónica com fenobarbital (Montoliu, 2012). O pico médio da concentração plasmática é atingido em menos de dois minutos quando este é administrado por via endovenosa. A administração retal resulta numa absorção adequada, sendo a concentração plasmática alvo atingida em dez minutos nos animais que não estão a ser tratados com fenobarbital e em 20 minutos em animais com terapia crónica de fenobarbital (Podell, 2009; Vite, 2007; Platt, 2013).

A administração de diazepam pode ser repetida de 10 em 10 minutos, até três administrações (Tennant, 2005). Se não se conseguir controlar as convulsões, deve ser combinado com outros fármacos. A administração contínua de diazepam, sem controlo da atividade convulsiva, pode resultar num maior compromisso neurológico para o paciente, quer devido à atividade convulsiva em si, quer devido a toxicidade do diazepam. Nos gatos, a sua administração está associada a necrose hepática aguda, no entanto esta complicação apenas foi descrita aquando da administração oral, assim sendo, a administração parenteral de diazepam em situações de emergência médica não deve deixar de ser realizada em pacientes felinos (Platt, 2013).

O midazolam pode ser administrado por via endovenosa ou intramuscular (IM) (0,07-0,2 mg/kg), logo é uma boa alternativa quando não é possível conseguir acesso venoso em animais com SE (Lavelly, 2014).

Se as benzodiazepinas não cessam a atividade convulsiva ou apenas o fazem por períodos muito curtos, o uso de barbitúricos (sendo estes antiepilépticos de manutenção a longo prazo), são a próxima opção terapêutica (Platt, 2013).

O fenobarbital é o barbitúrico mais usado no controlo de convulsões agudas. A dose de carga do fenobarbital é de 12-24 mg/Kg IV. Contudo, é aconselhável a administração de bolus mais pequenos (2,5-4 mg/Kg), repetidos a cada 20-30 minutos, até fazer efeito, não excedendo os 24 mg/Kg em 24 h (Platt, 2008; Thomas 2008; Muñana, 2013a). A forma parenteral de fenobarbital também pode ser usada intramuscular, o que é útil no tratamento inicial nos casos em que não existe um acesso endovenoso. Contudo, a distribuição de fenobarbital para o SNC pode levar cerca de 30 minutos devido à sua baixa lipofilia. A administração IM evita a depressão respiratória e cardiovascular (Podell, 2009; Platt, 2013)

Se o uso de fenobarbital não tiver sucesso ou for considerado inadequado (por exemplo, nos casos de doença hepática), a próxima opção terapêutica é o levetiracetam (20-60 mg/Kg IV) (Muñana, 2013a; Platt, 2013). A sua administração endovenosa pode ser efetiva durante 8 h, após o qual pode ser repetida. O levetiracetam causa uma sedação mínima, o que o torna uma boa opção em casos de pacientes com SE refratário que apresentam uma alteração do nível de consciência. O levetiracetam pode ter efeitos neuroprotectores, reduzindo o dano cerebral relacionado com as convulsões (Olby, 2004; Vite, 2007; Platt, 2013).

Pode também administrar-se uma dose de carga de brometo de potássio, especialmente em pacientes que recebem de forma crónica fenobarbital e que se apresentam com múltiplos ataques (Montoliu, 2012).

Quando os passos anteriores não resultam é necessário um tratamento mais agressivo, recorrendo aos agentes anestésicos de rápida ação e curta semi-vida (p.e. propofol e ketamina) causando redução da taxa metabólica cerebral e da pressão intracraniana (Montoliu, 2012). Estes fármacos devem ser usados apenas em unidades de cuidados intensivos, devido à necessidade de monitorização contínua a nível cardiorrespiratório e da pressão arterial. Pode ser usado propofol (1-2 mg/Kg IV bolus ou 0.1-0.6 mg/Kg/ minuto até ter efeito ou até 6 mg/Kg/h como infusão contínua) ou ketamina (5 mg/Kg IV seguido de 5 mg/Kg/h em infusão contínua) (Platt, 2013)

A anestesia inalatória é considerado o último recurso em SE refratário. Nem todos os anestésicos voláteis são apropriados no manejo do paciente em SE. A manutenção de um paciente com anestésicos inalatórios requer uma monitorização intensiva e ventilação mecânica. Durante este período, fenobarbital, levetiracetam ou brometo potássio devem ser administrados em doses de carga até atingir uma concentração estável, de modo a poder ser retirada a anestesia volátil, de modo a poder controlar a atividade convulsiva (Platt, 2013).

(Anexo 6)

#### **D) Maneio agudo de convulsões em casa**

Os proprietários de pacientes epilépticos devem saber como atuar em situações de emergência. Convulsões com mais de cinco minutos de duração, *status epilepticus*, *clusters* ou fases pós-ictais superiores a 2 h precisam de assistência médica veterinária (Podell, 2004; Gruenenfelder, 2008; Muñana, 2013). Durante as convulsões, o proprietário pode administrar 1 mg/kg PR de diazepam que pode ser repetido até três vezes num período de 24 horas (Montoliu, 2012). No caso dos cães com

terapêutica anti-convulsiva com fenobarbital, deve ser administrada uma dose de 2 mg/Kg, devido à indução enzimática que o fenobarbital produz e à redução do pico máximo de concentração de benzodiazepinas (Muñana, 2013a).

Outras opções que podem ser usada são o midazolam por via nasal ou intramuscular e o lorazepam por via nasal. A duração do efeito do midazolam por via nasal é similar à da administração oral, apesar do seu início de ação ser mais rápido. O pico da concentração plasmática ocorre dez minutos após a administração, em cães (Platt, 2013).

#### **(Anexo 4)**

### **E) Opções de tratamento não farmacológicos**

Sendo que 25 a 30% dos doentes com epilepsia não respondem ao tratamento farmacológico torna-se crucial referir outras opções terapêuticas que podem levar a melhorias da qualidade de vida de animais com epilepsia (Podell, 2004; Platt *et al.*, 2006; Dewey *et al.*, 2008). As mais utilizadas em veterinária são a acupuntura e as dietas hipoalergénicas, sendo estas utilizadas em conjunto com fármacos antiepilépticos (Montoliu, 2012).

#### **1- Estimulação vagal**

Esta forma de tratamento envolve a implantação cirúrgica subcutânea de um aparelho tipo *pacemaker* que promove uma estimulação elétrica repetitiva do nervo vago cervical esquerdo. O tratamento foi considerado eficaz e seguro em alguns cães e poderá vir a ser uma forma alternativa para o controlo das convulsões quando o tratamento com fármacos anticonvulsivos não é eficaz. Devido ao custo do aparelho e à incapacidade de previsão sobre qual a resposta individual, esta forma de terapia é muito raramente usada em medicina veterinária (Muñana, 2013a; Chandler, 2006). Recentemente foi relatado o uso da compressão ocular para aumentar o tônus vagal em cães com convulsões ocorridas naturalmente. Este método indireto de estimulação vagal resulta com sucesso a curto prazo (Muñana *et al.*, 2002). Esta técnica consiste em exercer pressão sobre a pálpebra superior de cada olho durante 10 a 60 segundos, repetindo novamente 5 minutos depois e até que se note algum efeito no controlo das convulsões (Muñana *et al.*, 2002; Thomas, 2003; Berendt, 2004).

#### **2- Modificação dietética**

A modificação da dieta é outra forma de terapia não farmacológica usada no tratamento da epilepsia. A dieta cetogénica tem sido usada com sucesso no controlo de convulsões em crianças e consiste numa dieta pobre em proteína e carboidratos e rica em gorduras (Montoliu, 2012). Pensa-se que a elevada concentração de corpos cetónicos possa controlar a frequência e severidade das convulsões, no entanto o mecanismo bioquímico de como a dieta cetogénica se processa permanece ainda desconhecido (Kortz, 2005). Foi realizado um estudo (Patterson, 2005) em 12 cães com epilepsia, para avaliar o sucesso da dieta cetogénica, não tendo sido verificado nenhum efeito benéfico (Muñana, 2013a).



Outras modificações dietéticas que foram avaliadas em cães com epilepsia, incluíram uma dieta hipoalergénica, uma vez que alguns estudos sugerem que a epilepsia pode estar associada a alergias alimentares, e à suplementação com ácidos gordos (Thomas, 2003; Chandler, 2006; Montoliu, 2012).

### **3- Cirurgia**

A cirurgia é uma alternativa aceite em medicina humana, em pacientes com epilepsia refratária, podendo conduzir ao desaparecimento completo das convulsões (Engel, 2003; Berg *et al.*, 2007). Este procedimento, no entanto, requer a identificação do foco epiléptico, através de eletroencefalograma intracranial ou ressonância magnética, e posterior recessão da área do córtex onde se localiza o foco (Berendt, 2004; Bagley, 2005; De Lahunta, 2008). Como a capacidade de identificar o foco de convulsão em medicina veterinária é limitada, a técnica mais usada corresponde a uma divisão cirúrgica do corpo caloso, para que não haja passagem do estímulo excitatório de um hemisfério para o outro. Esta técnica está descrita em poucos animais com epilepsia refratária, mas não estão documentados os resultados a longo prazo (Thomas *et al.*, 2008).

### **4- Acupuntura**

A acupuntura pode ser uma terapia adjuvante benéfica em alguns casos de epilepsia refratária à medicação convencional (Thomas, 2003; Montoliu, 2012). O objetivo da acupuntura consiste em quebrar o padrão epiléptico e aumentar o seu limiar. O seu mecanismo de ação visa ter um efeito normorregulador da atividade eletroencefalográfica. A técnica consiste na aplicação de agulhas de acupuntura em locais específicos do corpo que vão ter repercussão em órgãos internos (Thomas, 2003).

### **III- Conclusões**

A epilepsia é uma das patologias neurológicas mais comuns em cães e gatos. É uma doença crónica, de difícil manejo, devido, não só à parte farmacológica (escolha do fármaco “ideal”, interações fármaco-fármaco, toxicidades, especificidades do próprio paciente), como aos custos inerentes e educação do proprietário para a importância do cumprimento rigoroso do regime farmacológico prescrito e de controlo médico-veterinário constante, durante toda a vida do seu animal de estimação. Apesar da maioria dos cães e gatos com epilepsia apresentarem um sucesso terapêutico elevado com a utilização de fármacos anticonvulsivos de 1ª geração, cerca de 20-30% são refratários. Deste modo, torna-se de extrema importância haver uma informação clara sobre opções de tratamento, início ideal da terapêutica, novos fármacos de 2ª geração existentes no mercado, seu mecanismo de ação e interação fármaco-fármaco.

#### IV – Referências bibliográficas

1. Bagley RS, ed. Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology, Blackwell Publishing 2005.
2. Bailey KS, Dewey CW, Booth DM, et al. Levetiracetam as adjunct to Phenobarbital treatment in dogs with suspected epilepsy. *Journal Am Vet Med Assoc* (2008) ;232:867-672.
3. Baily K. S., Dewey C. W. (2009). The Seizures Cat: Diagnostic work-up and therapy. *Journal of feline Medicine and Surgery* 11(5): 385-394.
4. Berendt M. Epilepsy. In Vite CH, Braund KG, ed. Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Service 2004. <http://www.ivis.org>
5. Berendt, M. (2008). Epilepsy in the dog and cat: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *The European Journal of Companion Animal Practice*, 18 (1), 37-45.
6. Bergman RL, Coates JR. Seizures in young dogs and cats: Management. *Compendium* 2005; 539-550.
7. Boehringer Ingelheim (2013) Pexion 100 mg and 400 mg tablets for dogs: Dosage and administration, NOAH. March 27, 2013. Disponível em: [http://www.noahcompendium.co.uk/Boehringer\\_Ingelheim\\_Limited/Pexion\\_100\\_mg\\_and\\_400\\_mg\\_tablets\\_for\\_dogs/-61206.html](http://www.noahcompendium.co.uk/Boehringer_Ingelheim_Limited/Pexion_100_mg_and_400_mg_tablets_for_dogs/-61206.html)
8. Boehringer Ingelheim (2013) Boehringer Ingelheim Launches The Novel Anti-epileptic Medication Pexion®, Vetclick. April 24, 2013. Disponível em: <http://www.vetclick.com/news/boehringer-ingelheim-launches-the-novel-anti-epileptic-medication-plexionreg-p2882.php>
9. Chandler K. (2006) Canine epilepsy: What can we learn from human seizures disorders?, *The veterinary journal*. 172(2): 207-217
10. Chrisman C., Mariani C., Platt S., Clemmons R. (2003) *Neurology for the Small Animal Practitioner*. Jackson Wyoming, USA: Teton NewMedia
11. Cochrane SM. (2007) Update on Seizures in the Dog and Cat. In: 32nd Congress of WSAVA. Sydney, Australia, August 19-23, 2007.
12. De Lahunta A., Glass E. (2009) Seizures disorders: Narcolepsy. In: De Lahunta A., Glass E. (Eds.) *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis Missouri, USA: Saunders, pp.454-475
13. Dewey C. W. (2009) New Maintenance Anticonvulsant Therapies for Dogs and Cats In: Bonagura J. D., Twedt D.C. (Eds) *KIRK'S Current Veterinary Therapy XV*. St. Louis, Missouri, USA: Saunders, pp.1066-1069
14. Dewey C. W., Thomas W. B. (2008) Seizures and Narcolepsy. In: Dewey C. W. (Eds.) *A practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 2<sup>nd</sup> ed. Ames, USA: BlackWell Publishing, pp. 237-260
15. Dewey C. W., Carpenter D. M. (2012) Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal Am Vet Assoc* 240:1073-1083.
16. Ekenstedt K. J., Oberbauer A. M. (2013) Inherited Epilepsy in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 28(2): 51-58

17. Engel JJr. A Greater Role for Surgical Treatment of Epilepsy: Why and When? *Epilepsy Curr* 2003; 3: 37–40.
18. European Public Assessment Report (EPAR): Pexion(imepitoín). London:European Medicines Agency;2013. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/veterinary/002543/WC500140842.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/002543/WC500140842.pdf)
19. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. (2000) Vagus Nerve Stimulation: A New Tool for Brain Research and Therapy. *Biol Psychiatry*; 47: 287-295.
20. Gruenenfelder F. Seizures and Sleep Disorders, In Morgan RV. (ed): *Handbook of Small Animal Practice*, 5th edition 2008; 22: 222-230.
21. Hasegawa D., Kobayashi M., Kuwabara T., *et al.* (2008). Pharmacokinetics and toxicity of zonosamide in cats. *Journal feline med surg.* 10:418-421.
22. Hasenmaier J. (2013) Innovative treatment for canine epilepsy: European approval granted for Boehringer Ingelheim's Pexion®, Boehringer Ingelheim. April 2, 2013. Disponível em: [http://www.boehringeringelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2013/02\\_april\\_2013\\_a\\_hpexion.html](http://www.boehringeringelheim.com/news/news_releases/press_releases/2013/02_april_2013_a_hpexion.html)
23. Heidenreich D., Kirby B. (2012) Successful treatment of refractory seizures with phenobarbital, propofol and medetomidine following congenital portosystemic shunt attenuation. *In: Proceeding of the European college of veterinary surgeons annual scientific meeting.* ECVS, Barcelona, Spain, July 5-7, 2012.
24. Kortz, G. (2005). From gold beads to keppra: an update on anticonvulsant therapy [versão eletrônica]. In *Proceedings of the 2nd Annual Veterinary Neurology Symposium*, Davis, USA, 23-24 Julho. Disponível em: <http://www.ivas.org/proceedings/neurologydavis/2005/kortz.pdf>
25. Lavelly, J. A. (2014) Pediatric seizure disorders in dogs and cats, *Vet clin small anima.* 44: 275-301.
26. LeCouteur R. A. (2010) Refractory epilepsy: a rational e practical approach. In: *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians.* SCIVAC, società cultural italiana Veterinari per Animali da Compagnia, Rimini, Italy, 28-30 may, 2010.
27. Löscher W., Frey HH. (1985). Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *Journal veterinary pharmacol ther,* 8:113-119.
28. Löscher W., Hoffmann K., Twele F., Potschka H., Töllner K. (2013) The Novel Antiepileptic drug imepitoín compares favourably to other GABA-mimetics drugs in a seizure threshold model in mice and dogs, *Pharmacological Research.* 77: 39-46
29. Montoliu P. (2012) Crisis epilépticas. *In: Morales C., Montoliu P. (Eds.) Neurología Canina y Felina.* Barcelona, Espanha: Multimédica Ediciones Veterinárias, pp. 455-481
30. Moore S. A.(2013) A clinical and Diagnostic Approach to the Patient With Seizures. *Topics in Companion an Medicine* 28(2):46-50
31. Muñana K. R. (2013a) Seizure Management in Small Animal Practice, *Veterinary Clinics of north America: Small Animal practice.* 43 (5):1127–1147

32. Muñana K. R.(2013b). Management of refractory Epilepsy. *Topics in Companion Animal Medicine* 28(2): 67-71
33. Nelson, R.W. e Couto, C.G. (Eds.) (2005). Seizures. In *Manual of small animal internal medicine*. (2nd ed.). (pp. 991-1004). St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby.
34. Olby, N. (2005). Seizure management: diagnostic and therapeutic principles [versão electrónica]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida.8-12 Janeiro 2005*, p. 567-570. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/230.pdf?LA=1>
35. Oliver J. E. Jr., Lorenz M. D., Kornegay J. N. (1997) *Handbook of Veterinary*, 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia, PA: Saunders
36. Oliver J.(1997) Seizure Disorders in Companion Animals. In: Drobatz K.(Eds.) *Emergency Medicine in Small Animal Practice*.1sr Ed. New Jersey, USA: The Compendium Collection, pp. 200-210
37. Pakozdy A., Halasz P., Klang A. (2014). Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28(2): 255-263
38. Parent J. (2010) Work-up, Therapy and complications of seizures in dogs. In: *Proceedings of the 35<sup>th</sup> world small animal veterinary congress*. World Small Animal Veterinary Association, Geneva, Switzerland, June 2-5, 2010.
39. Parent J. Seizure classification: videos of episodic events in dogs e cats. In 29th WSAVA 2004.
40. Patterson E.E., Muñana K.R., Kirk C.A., *et al.* (2005) Results of a ketogenic food trial for dogs with idiopathic epilepsy (abstract). *Journal vet intern med.* 19:421.
41. Pellegrino F.(2001) Epilepsia y Síndromes Epilepticos. In: Pellegrino F., Suraniti A., Garibaldi L.(Eds) *Síndromes Neurológicas en Perros y Gatos*, 1st Ed. Buenos Aires, República Argentina: Inter-Médica, pp. 197-221
42. Platt S. R. (2005) Anticonvulsant use for epileptics. In: *Proceedings of the 30<sup>th</sup> WSAVA Congress*. World Small Animal Veterinary Association, Mexico city, Mexico, May 11-14, 2005
43. Platt S. R., Adams V., Garosi L. S., *et al.*(2006) Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy, *Veterinary record*. 159: 881-884
44. Platt S. R., Haag M. (2002) Canine Status Epilepticus: a retrospective study of 50 cases, *Journal Small Animal Practice*. 43:151-153
45. Platt S.R., Haley A. (2012) Status Epilepticus. In: Platt S.R., Laurent S. G.(Eds) *Small Animal Neurological Emergencies*. 1<sup>st</sup> Ed. London,UK: Manson Publishing, pp. 417-432
46. Podell M. (2004) Seizures. In: Platt S. R. and Olby N. J.(Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 3rd Ed. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, pp. 97-112.
47. Podell M. (2009) Treatment of Status Epilepticus. In: Bonagura J. D., Twedt D.C.(Eds) *KIRK'S Current Veterinary Therapy XV*. St. Louis, Missouri, USA: Saunders, pp.1062-1065
48. Podell M. (2013) Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine* 28(2): 59-66

49. Quesnel, A.D. (2005). Seizures. In S.J.Ettinger & E.C. Feldman (Eds.). Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat. (6<sup>a</sup> ed.). (pp.164-170). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
50. Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *Journal Small Anim Pract* 2001;42:403-408.
51. Rusbridge, C. (2005). Diagnosis and control of epilepsy in the cat. In Practice, 27, 208-214
52. Shell L.(2001)Estado Epileptico. In: Pellegrino F.,Suraniti A.,Garibaldi L.(Eds)*Síndromes Neurológicas en Perros y Gatos*, 1st Ed. Buenos Aires, República Argentina: Inter-Médica,pp. 223-236
53. Steffen F., Grasmueck S.(2000). Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *Journal of Small Animal Practice* 41(11): 496-499
54. Tennant, Bryn (2005) (Ed.). BSAVA small animal formulary. (5<sup>a</sup> ed.). (pp. 86-87). Dorset: British Small Animal Veterinary Association.
55. Thomas W. (1997) Managing Epileptic Dogs. In: Drobatz K.(Eds.) *Emergency Medicine in Small Animal Practice*.1st Ed. New Jersey, USA: The Compendium Collection, pp. 193-199
56. Thomas WB, Dewey CW. Seizures and narcolepsy. In Dewey CW. (ed) A Practical Guide to Canine and Feline Neurology. Second Edition. Wiley-Blackwell 2008; 7: 237-259.
57. Thomas WB. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. In Thomas WB. Diseases of the Brain. 2010; 161- 180
58. Thomas WB. Seizures and narcolepsy. In: Dewey CW. (ed) A Practical Guide to Canine and Feline Neurology 2003; 193.
59. Varejão A.S.P., Costa M.M., Pereira J. E. In: Exame Neurológico em Animais de Companhia. Série Didática, Ciências Aplicadas nº 249. Vila Real 2004
60. Vite C. H., Long S. N.(2007) Neurological Emergencies. In: King L., Boag A. (Eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care*.2<sup>nd</sup> Ed.Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, pp. 130-146
61. Volk, H.A., Matiassek, L.A., Feliu-Pascual, A.L., Platt, S.R. & Chandler, K.E. (2007). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistent epileptic dogs. *The Veterinary Journal*. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
62. Von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal Small Anim Pract* 2007; 48: 134-8.
63. Watts J.(2013) A New Treatment for Canine Idiopathic Epilepsy: Pexion, PetSci. May 4, 2013. Disponível em: <http://petsci.co.uk/health-care/treatment-canine-epilepsy-plexion/>

# ANEXOS

Anexo 1 – Mecanismos de ação dos fármacos antiepilépticos, adaptado Podell 2013 e Edward 2013

Medicamentos	Mecanismo Ação				
	Diminuição início das convulsões		Diminuição da propagação das convulsões		
	Bloqueio Na <sup>+</sup>	Potencia a condução do Cl <sup>-</sup> pelo GABA	Bloqueio Ca <sup>+</sup>	Excitação via glutamato reduzida	Novos mecanismos
Fenobarbital		++	+	?	
Diazepan		++			
Brometo potássio		++			
Felbamato	+	+		+	
Benzodiazepinas		++			
Gabapentina	?	+	++		
Topiramato	+	+		+	
Zonisamida	+		++		
Levetiracetam		?	?	?	SV2a receptor
Pregabalina			++		
Imepitoína			+		Ativa parcialmente receptores GABA

SV2a receptor – (Synaptic vesicle glycoprotein 2A)



Anexo 2 – Propriedades farmacológicas dos fármacos antiepiléticos usados em cães; adaptado de Montoliu, 2012; Platt, 2013 e Gruenenfelder, 2008.

Medicamento	Dose inicial recomendada via oral	Tempo até atingir concentração serica estável (dias)	T ½ eliminação (horas)	Efeitos adversos
<b>Primeira geração</b>				
Fenobarbital	2-3 mg/kg q 12h	10-18	32-89	Sedação; ataxia; polifagia; pu/pd; hepatotoxicidade; supressão medula óssea; hiperexcitabilidade; pancreatite
Brometo potássio	20-40mg/kg q 24h	2,5-3 meses	21-24 dias	Sedação; fraqueza; pu/pd; polifagia; prurido; pancreatite
<b>Segunda geração</b>				
Felbamato	15-70mg/kg q 8h	1-2	5-6	Discrasias sanguíneas; doença hepática; olho seco
Topiramato	2-10mg/kg q 12h	3-5	20-30	Vômitos; diarreia; sedação
Gabapentina	10-20mg/kg q 8h	1	3-4	Sedação; ataxia
Zonisamida	2,5-10mg/kg q 12h	3-4d	15-20	Sedação; ataxia; diminuição apetite; olho seco
Levetiracetam	10-20mg/kg q 8h	1	3-4	Sedação; ataxia
Pregabalina	3-4mg/kg q 8-12h	2-3	7	Sedação; ataxia
Imepitoína	10-30 mg/kg q 12h		1,5-2	polifagia, hiperactividade, pu/pd, sonolência, hipersalivação, vômito, ataxia, apatia, diarreia

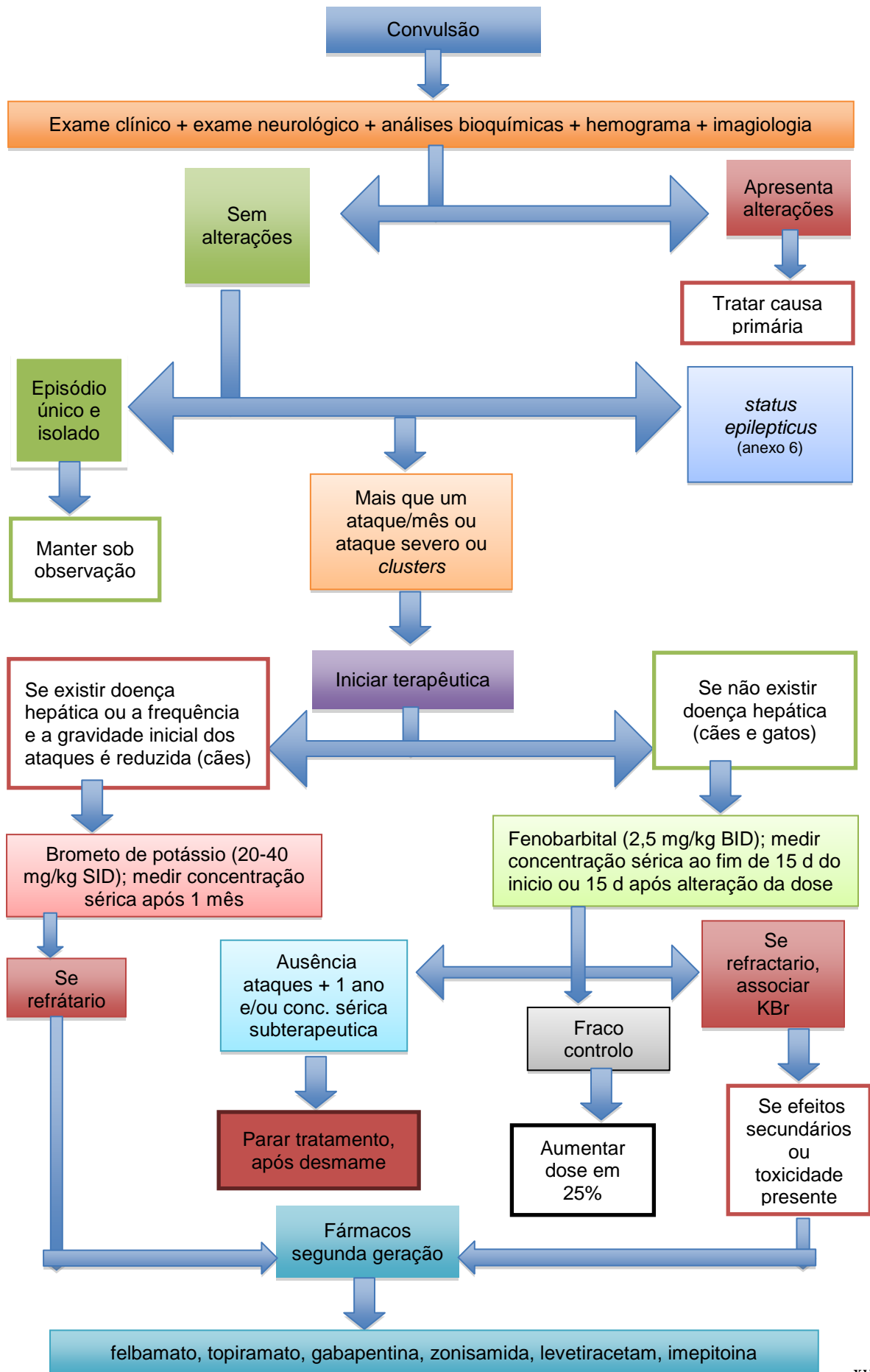
Anexo 3 - Resumo das propriedades farmacológicas dos fármacos antiepiléticos usados em gatos; adaptado de Platt, 2013; Pakozdy, 2014; Montoliu, 2012 e Muñana, 2013.

Medicamento	Dose inicial recomendada via oral	T1/2 eliminação (horas)	Efeitos adversos
<b>Primeira geração</b>			
Fenobarbital	2-5mg/kg q 12h	34-50	Sedação; ataxia; polifagia com ganho de peso; trombocitopenia; prurido facial; erupção cutânea; limfadenopatia
Diazepam	0,5-2mg/kg q 8-12h	15-20	Sedação; ataxia; necrose hepática aguda
Clorazepato	3,75-7,5mg/kg q 6-12h	?	Sedação; pu/pd; polifagia; falha hepática
<b>Segunda geração</b>			
Gabapentina	5-10mg/kg q 24h	?	Sedação; ataxia
Zonisamida	5-10mg/kg q 24h	33-35	Sedação; anorexia; vômito; diarreia
Levetiracetam	10-20mg/kg q 8h	3	Sedação; diminuição do apetite; inapetência; letargia

Anexo 4 – Doses e vias de administração das benzodiazepinas para controlo das convulsões em casa; adaptado de Muñana 2013

Medicamento	Dose	Via administração
Diazepam	0,5-1,0 mg/kg	PR, IN
Midazolam	0,2-0,5 mg/kg	IN, IM
Lorazepam	0,2 mg/kg	IN

## Anexo 5 – Maneio terapêutico das convulsões



Anexo 6 – Maneio terapêutico de *status epilepticus*

